



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 616 524 B1

(12)

## EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention  
of the grant of the patent:

07.10.1998 Bulletin 1998/41

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: A61K 9/00

(21) Application number: 92924668.4

(86) International application number:  
PCT/EP92/02809

(22) Date of filing: 04.12.1992

(87) International publication number:  
WO 93/11744 (24.06.1993 Gazette 1993/15)

## (54) MEDICAMENTS

ARZNEIMITTEL

MEDICAMENTS

(84) Designated Contracting States:

AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL  
PT SE

• TAYLOR, Anthony James

Ware, Hertfordshire SG12 0DP (GB)

• WYATT, David Andrew

Ware, Hertfordshire SG12 0DP (GB)

(30) Priority: 12.12.1991 GB 9126405  
06.02.1992 GB 9202522

(74) Representative:

Filler, Wendy Anne, Dr. et al

Glaxo Wellcome plc

Glaxo Wellcome House,

Berkeley Avenue

Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB)

(43) Date of publication of application:  
28.09.1994 Bulletin 1994/39

(56) References cited:

WO-A-91/04011

WO-A-91/11173

WO-A-91/11495

WO-A-91/14422

WO-A-92/08447

(73) Proprietor: GLAXO GROUP LIMITED  
Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB)

(72) Inventors:

- AKEHURST, Rachel Ann  
Ware, Hertfordshire SG12 0DP (GB)

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

**Description**

This invention relates to aerosol formulations of use for the administration of medicaments by inhalation.

The use of aerosols to administer medicaments has been known for several decades. Such aerosols generally comprise the medicament, one or more chlorofluorocarbon propellants and either a surfactant or a solvent, such as ethanol. The most commonly used aerosol propellants for medicaments have been propellant 11 ( $\text{CCl}_3\text{F}$ ) and/or propellant 114 ( $\text{CF}_2\text{ClC}_2\text{F}_2$ ) with propellant 12 ( $\text{CCl}_2\text{F}_2$ ). However these propellants are now believed to provoke the degradation of stratospheric ozone and there is thus a need to provide aerosol formulations for medicaments which employ so called "ozone-friendly" propellants.

A class of propellants which are believed to have minimal ozone-depleting effects in comparison to conventional chlorofluorocarbons comprise fluorocarbons and hydrogen-containing chlorofluorocarbons, and a number of medicinal aerosol formulations using such propellant systems are disclosed in, for example, EP 0372777, WO91/04011, WO91/11173, WO91/11495 and WO91/14422. These applications are all concerned with the preparation of pressurised aerosols for the administration of medicaments and seek to overcome the problems associated with the use of the new class of propellants, in particular the problems of stability associated with the pharmaceutical formulations prepared. The applications all propose the addition of one or more of adjuvants such as alcohols, alkanes, dimethyl ether, surfactants (including fluorinated and non-fluorinated surfactants, carboxylic acids, polyethoxylates etc) and even conventional chlorofluorocarbon propellants in small amounts intended to minimise potential ozone damage.

Thus, for example EP 0372777 requires the use of 1,1,1,2-tetrafluoroethane in combination with both a cosolvent having greater polarity than 1,1,1,2-tetrafluoroethane (e.g. an alcohol or a lower alkane) and a surfactant in order to achieve a stable formulation of a medicament powder. In particular it is noted in the specification at page 3, line 7 that "it has been found that the use of propellant 134a (1,1,1,2-tetrafluoroethane) and drug as a binary mixture or in combination with a conventional surfactant such as sorbitan trioleate does not provide formulations having suitable properties for use with pressurised inhalers". Surfactants are generally recognised by those skilled in the art to be essential components of aerosol formulations, required not only to reduce aggregation of the medicament but also to lubricate the valve employed, thereby ensuring consistent reproducibility of valve actuation and accuracy of dose dispensed. Whilst WO91/11173, WO91/11495 and WO91/14422 are concerned with formulations comprising an admixture of drug and surfactant, WO91/04011 discloses medicinal aerosol formulations in which the particulate medicaments are pre-coated

with surfactant prior to dispersal in 1,1,1,2-tetrafluoroethane.

We have now surprisingly found that, in contradistinction to these teachings, it is in fact possible to obtain satisfactory dispersions of medicaments in fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon propellants such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane without recourse to the use of any surfactant or cosolvent in the composition, or the necessity to pre-treat the medicament prior to dispersal in the propellant.

There is thus provided in one aspect of the invention a pharmaceutical aerosol formulation consisting essentially of particulate medicament and 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof as propellant, which formulation is substantially free of surfactant and with the proviso that said medicament is other than salmeterol, salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof and with the proviso that when said formulation consists of betamethasone, ergotamine tartrate or sodium cromoglycate and 1,1,1,2-tetrafluoroethane the weight to weight ratio of medicament to propellant is other than 69:7900 (0.866%). In a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical aerosol formulation consisting of particulate medicament and 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof as propellant, with the proviso that said medicament is other than salmeterol, salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof and with the proviso that when said formulation is betamethasone, ergotamine tartrate or sodium cromoglycate and 1,1,1,2-tetrafluoroethane the weight to weight ratio of medicament to propellant is other than 69:7900 (0.866%). The formulations of the invention are "substantially free of surfactant" by which is meant formulations which contain no or no significant amounts of surfactant, for example less than 0.0001% by weight of the medicament.

In a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical aerosol formulation consisting essentially of (or consisting of) particulate medicament and 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane, or a mixture thereof as propellant, which formulation is substantially free of surfactant and with the proviso that said medicament is other than salmeterol, salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof, for use in the treatment of respiratory disorders.

In another aspect, there is provided the use of a pharmaceutical aerosol formulation consisting essentially of (or consisting of) particulate medicament and 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof as propellant, which formulation is substantially free of surfactant and with the proviso that said medicament is other than salmeterol,

salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of respiratory disorders.

In yet another aspect, there is provided a process for preparing the pharmaceutical aerosol formulations described herein comprising dispersing the medicament in the propellant.

The particle size of the particulate (e.g. micronised) medicament should be such as to permit inhalation of substantially all of the medicament into the lungs upon administration of the aerosol formulation and will thus be less than 100 microns, desirably less than 20 microns, and preferably in the range 1-10 microns, e.g. 1-5 microns.

Medicaments which may be administered in aerosol formulations according to the invention include any drug useful in inhalation therapy which may be presented in a form which is substantially completely insoluble in the selected propellant. Appropriate medicaments may thus be selected from, for example, analgesics, e.g. codeine, dihydromorphine, ergotamine, fentanyl or morphine; anginal preparations, e.g. diltiazem; antiallergics, e.g. cromoglycate, ketotifen or nedocromil; anti-infectives, e.g. cephalosporins, penicillins, streptomycin, sulphonamides, tetracyclines and pentamidine; antihistamines, e.g. methapyrilene; anti-inflammatories, e.g. flunisolide, budesonide, tipredane or triamcinolone acetonide; antitussives, e.g. noscapine; bronchodilators, e.g. ephedrine, adrenaline, fenoterol, formoterol, isoprenaline, metaproterenol, phenylephrine, phenylpropanolamine, pирbutерол, reproterol, rimiterol, terbutaline, isoetharine, tulobuterol, orciprenaline, or (-)-4-amino-3,5-dichloro- $\alpha$ -[[(6-[2-(2-pyridinyl) ethoxy] hexyl)amino]methyl]benzenemethanol; diuretics, e.g. amiloride; anticholinergics e.g. ipratropium, atropine or oxitropium; hormones, e.g. cortisone, hydrocortisone or prednisolone; xanthines e.g. aminophylline, choline theophyllinate, lysine theophyllinate or theophylline; and therapeutic proteins and peptides, e.g. insulin or glucagon. It will be clear to a person skilled in the art that, where appropriate, the medicaments may be used in the form of salts (e.g. as alkali metal or amine salts or as acid addition salts) or as esters (e.g. lower alkyl esters) or as solvates (e.g. hydrates) to optimise the activity and/or stability of the medicament and/or to minimise the solubility of the medicament in the propellant.

Particularly preferred medicaments for administration using aerosol formulations in accordance with the invention include anti-allergics, bronchodilators and anti-inflammatory steroids of use in the treatment of respiratory disorders such as asthma by inhalation therapy, for example cromoglycate (e.g. the sodium salt), terbutaline (e.g. the sulphate salt), reproterol (e.g. the hydrochloride salt) or (-)-4-amino-3,5-dichloro- $\alpha$ -[[(6-[2-(2-pyridinyl) ethoxy]hexyl)amino]methyl]benzenemethanol.

It will be appreciated by those skilled in the art that the aerosol formulations according to the invention may, if desired, contain a combination of two or more active ingredients. Aerosol compositions containing two active ingredients (in a conventional propellant system) are known, for example, for the treatment of respiratory disorders such as asthma. Accordingly the present invention further provides aerosol formulations in accordance with the invention which contain two or more particulate medicaments. Medicaments may be selected from suitable combinations of the medicaments mentioned hereinbefore. Thus, suitable combinations of bronchodilatory agents include ephedrine and theophylline, fenoterol and ipratropium, and isoetharine and phenylephrine aerosol formulations.

Preferred aerosol formulations in accordance with the invention consist essentially of (a) an effective amount of a particulate bronchodilatory medicament (b) an effective amount of a particulate antiinflammatory, preferably a steroid antiinflammatory medicament and (c) 1,1,1,2-tetrafluoroethane 1,1,1,2,3,3-heptafluorono-propane or a mixture thereof as propellant, with the proviso that said medicaments are other than salmeterol, salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof. Alternatively aerosol formulations may contain a bronchodilator such as isoprenaline in combination with an antiallergic such as cromoglycate (e.g. the sodium salt). Combinations of isoprenaline and sodium cromoglycate are especially preferred.

The final aerosol formulation desirably contains 0.005-10% w/w, preferably 0.005-5% w/w, especially 0.01-1.0% w/w, of medicament relative to the total weight of the formulation.

The propellants for use in the invention are  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$  or mixtures thereof which have a sufficient vapour pressure to render them effective as propellants. Preferably the propellant will be a non-solvent for the medicament.

Particularly preferred as propellants are 1,1,1,2-tetrafluoroethane ( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$ ) or 1,1,1,2,3,3-heptafluorono-propane ( $\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$ ).

It is desirable that the formulations of the invention contain no components which may provoke the degradation of stratospheric ozone. In particular it is desirable that the formulations are substantially free of chlorofluorocarbons such as  $\text{CCl}_3\text{F}$ ,  $\text{CCl}_2\text{F}_2$  and  $\text{CF}_3\text{CCl}_3$ .

Further, formulations of the invention are substantially free of volatile adjuvants.

It is further desirable that the formulations of the invention are substantially free of liquid components of higher polarity than the propellant employed. Polarity may be determined for example, by the method described in European Patent Application Publication No. 0327777. In particular formulations which are substantially free of alcohols such as ethanol are preferable. As used herein "substantially free" means less than 1% w/w based upon the propellant, in particular less

than 0.5% for example 0.1% or less.

A particularly preferred embodiment the invention provides a pharmaceutical aerosol formulation consisting essentially of one more particulate medicament and 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof as propellant, with the proviso that said medicament is other than salmeterol, salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof and with the proviso that when said formulation consists essentially of betamethasone, ergotamine tartrate or sodium cromoglycate and 1,1,1,2-tetrafluoroethane the weight to weight ratio of medicament to propellant is other than 69:7900 (0.866%).

The formulations of the invention may be prepared by dispersal of the medicament in the selected propellant in an appropriate container, e.g. with the aid of sonication. The process is desirably carried out under anhydrous conditions to obviate any adverse effects of moisture on suspension stability.

The formulations according to the invention form weakly flocculated suspensions on standing but, surprisingly, these suspensions have been found to be easily redispersed by mild agitation to provide suspensions with excellent delivery characteristics suitable for use in pressurised inhalers, even after prolonged storage. Minimising and preferably avoiding the use of formulation excipients e.g. surfactants, cosolvents etc in the aerosol formulations according to the invention is also advantageous since the formulations may be substantially taste and odour free, less irritant and less toxic than conventional formulations.

The chemical and physical stability and the pharmaceutical acceptability of the aerosol formulations according to the invention may be determined by techniques well known to those skilled in the art. Thus, for example, the chemical stability of the components may be determined by HPLC assay, for example, after prolonged storage of the product. Physical stability data may be gained from other conventional analytical techniques such as, for example, by leak testing, by valve delivery assay (average shot weights per actuation), by dose reproducibility assay (active ingredient per actuation) and spray distribution analysis.

The particle size distribution of the aerosol formulations according to the invention is particularly impressive and may be measured by conventional techniques, for example by cascade impaction or by the "Twin Impinger" analytical process. As used herein reference to the "Twin Impinger" assay means "Determination of the deposition of the emitted dose in pressurised inhalations using apparatus A" as defined in British Pharmacopoeia 1988, pages A204-207, Appendix XVII C. Such techniques enable the "respirable fraction" of the aerosol formulations to be calculated. As used herein reference to "respirable fraction" means the amount of active ingredient collected in the lower impingement chamber

per actuation expressed as a percentage of the total amount of active ingredient delivered per actuation using the twin impinger method described above. The formulations according to the invention have been found to have a respirable fraction of 20% or more by weight of the medicament, preferably 25 to 70%, for example 30 to 60%.

Optionally, the medicament may be surface-modified prior to its dispersion in the propellant by treatment with a substantially non-polar liquid medium which is a non-solvent for the medicament. There is thus provided in a further aspect of the invention an aerosol formulation comprising particulate, surface-modified medicament, as defined herein, and a fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon propellant, which formulation is substantially free of surfactant. By "surface-modified medicament" is meant particles of medicament which have been surface-modified by admixture with a substantially non-polar non-solvent liquid, followed by removal of the liquid, with the proviso that said medicament is other than salmeterol, salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof. The substantially non-polar non-solvent liquid medium is conveniently an aliphatic hydrocarbon, e.g. a lower alkane, which is sufficiently volatile to permit its ready evaporation, e.g. at ambient temperature and pressure, after slurring with the medicament. The use of isopentane as liquid medium is particularly advantageous in this respect.

The medicament is desirably slurried with the liquid medium under anhydrous conditions to obviate any adverse effects of moisture on suspension stability. The slurry may advantageously be sonicated to maximise the surface-modifying effect of the treatment. The liquid may be removed by any convenient means for example by evaporation or by filtration followed by evaporation, provided that following treatment the medicament is substantially free of the liquid. The formulations of the invention will be substantially free of the non-solvent non-polar liquid. Surface-modified medicament prepared by the above described process comprises a further aspect of the present invention.

The formulations according to the invention may be filled into canisters suitable for delivering pharmaceutical aerosol formulations. Canisters generally comprise a container capable of withstanding the vapour pressure of the propellant used such as a plastic or plastic-coated glass bottle or preferably a metal can, for example an aluminium can which may optionally be anodised, lacquer-coated and/or plastic-coated, which container is closed with a metering valve. The metering valves are designed to deliver a metered amount of the formulation per actuation and incorporate a gasket to prevent leakage of propellant through the valve. The gasket may comprise any suitable elastomeric material such as for example low density polyethylene, chlorobutyl, black and white butadiene-acrylonitrile rubbers,

butyl rubber and neoprene. Suitable valves are commercially available from manufacturers well known in the aerosol industry, for example, from Valois, France (e.g. DF10, DF30, DF60), Bespak plc, UK (e.g. BK300, BK356) and 3M-Neotechnic Ltd, UK (e.g. Spraymiser™).

Conventional bulk manufacturing methods and machinery well known to those skilled in the art of pharmaceutical aerosol manufacture may be employed for the preparation of large scale batches for the commercial production of filled canisters. Thus, for example, in one bulk manufacturing method a metering valve is crimped onto an aluminium can to form an empty canister. The particulate medicament is added to a charge vessel and liquified propellant is pressure filled through the charge vessel into a manufacturing vessel. The drug suspension is mixed before recirculation to a filling machine and an aliquot of the drug suspension is then filled through the metering valve into the canister. Typically, in batches prepared for pharmaceutical use, each filled canister is check-weighed, coded with a batch number and packed into a tray for storage before release testing.

Each filled canister is conveniently fitted into a suitable channelling device prior to use to form a metered dose inhaler for administration of the medicament into the lungs or nasal cavity of a patient. Suitable channelling devices comprise for example a valve actuator and a cylindrical or cone-like passage through which medicament may be delivered from the filled canister via the metering valve to the nose or mouth of a patient e.g. a mouthpiece actuator. Metered dose inhalers are designed to deliver a fixed unit dosage of medicament per actuation or "puff", for example in the range of 10 to 5000 microgram medicament per puff.

Administration of medicament may be indicated for the treatment of mild, moderate or severe acute or chronic symptoms or for prophylactic treatment. It will be appreciated that the precise dose administered will depend on the age and condition of the patient, the particular particulate medicament used and the frequency of administration and will ultimately be at the discretion of the attendant physician. When combinations of medicaments are employed the dose of each component of the combination will in general be that employed for each component when used alone. Typically, administration may be one or more times, for example from 1 to 8 times per day, giving for example 1,2,3 or 4 puffs each time.

Thus, for example, each valve actuation may deliver 5mg sodium cromoglycate, 250 microgram terbutaline sulphate or 500 microgram reproterol hydrochloride. Typically each filled canister for use in a metered dose inhaler contains 100, 160 or 240 metered doses or puffs of medicament.

The filled canisters and metered dose inhalers described herein comprise further aspects of the present invention.

The following Examples serve to illustrate the

invention.

#### Example 1

5 Micronised sodium cromoglycate (1.2g) is weighed directly into an aluminium can and 1,1,1,2-tetrafluoroethane (to 18.2g) added from a vacuum flask. A metering valve is crimped into place and the sealed can sonicated for five minutes. The aerosol delivers 5mg sodium cromoglycate per actuation.

#### Example 2

15 Micronised terbutaline sulphate (60mg) is weighed directly into an aluminium can and 1,1,1,2-tetrafluoroethane (to 18.2g) added from a vacuum flask. A metering valve is crimped into place and the sealed can sonicated for five minutes. The aerosol delivers 250 microgram terbutaline sulphate per actuation.

#### Example 3

20 Micronised reproterol hydrochloride (120mg) is weighed directly into an aluminium can and 1,1,1,2-tetrafluoroethane (to 18.2g) added from a vacuum flask. A metering valve is crimped into place and the sealed can sonicated for five minutes. The aerosol delivers 500 microgram reproterol hydrochloride per actuation.

#### Example 4

25 Micronised terbutaline sulphate (60mg) is weighed directly into an aluminium can and 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane (to 21.4g) added from a vacuum flask. A metering valve is crimped into place and the sealed can sonicated for five minutes. The aerosol delivers 250 microgram terbutaline sulphate per actuation.

#### Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, LI, DE, DK, FR, GB, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

30

1. A pharmaceutical aerosol formulation consisting of particulate medicament and 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof as propellant, which formulation is substantially free of surfactant and with the proviso that said medicament is other than salmeterol, salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof and with the proviso that when said formulation consists of betamethasone, ergotamine tartrate or sodium cromoglycate and 1,1,1,2-tetrafluoroethane the weight to weight ratio of medicament to propellant is other than 69:7900 (0.866%).

2. A pharmaceutical aerosol formulation consisting of particulate medicament and 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof as propellant, with the proviso that said medicament is other than salmeterol, salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof and with the proviso that when said formulation is betamethasone, ergotamine tartrate or sodium cromoglycate and 1,1,1,2-tetrafluoroethane the weight to weight ratio of medicament to propellant is other than 69:7900 (0.866%).

3. A formulation as claimed in claim 1 or claim 2 wherein the propellant is 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane.

4. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 3 wherein the propellant is 1,1,1,2-tetrafluoroethane.

5. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 4 wherein said medicament is an anti-allergic, a bronchodilator or an anti-inflammatory steroid.

6. A formulation as claimed in claim 5 wherein said medicament is a bronchodilator.

7. A formulation as claimed in claim 6 wherein said medicament is ephedrine, adrenaline, fenoterol, formoterol, isoprenaline, metaproterenol, phenylephrine, phenylpropanolamine, pirbuterol, reproterol rimiterol, terbutaline, isoetharine, tulobuterol, orciprenaline or (-)-4-amino-3,5-dichloro- $\alpha$ -[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzenemethanol or a physiologically acceptable salt thereof.

8. A formulation as claimed in claim 7 wherein said medicament is pirbuterol.

9. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 5 wherein said medicament is cromoglycate, terbutaline, reproterol or (-)-4-amino-3,5-dichloro- $\alpha$ -[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzenemethanol or a physiologically acceptable salt thereof.

10. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 9 which contains two or more particulate medicaments.

11. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 10 which comprises a particulate bronchodilatory medicament and a particulate anti-inflammatory medicament.

12. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 11 which comprises a particulate bronchodilatory medicament and a particulate anti-allergic medica-

ment.

13. A formulation as claimed in claim 12 which comprises isoprenaline and cromoglycate or a physiologically acceptable salt thereof.

14. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 13 which contains 0.005 to 5% w/w of medicament relative to the total weight of the formulation.

15. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 13 which contains 0.01 to 1% w/w of medicament relative to the total weight of the formulation.

16. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 15 which has a respirable fraction of 20% or more by weight of the medicament.

17. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 16 wherein said particulate medicament is surface-modified.

18. A formulation as claimed in claim 17 wherein said surface-modified medicament is prepared by admixture of particles of a medicament other than salmeterol, salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof, with a substantially non-polar, non-solvent liquid, followed by removal of the liquid.

19. A canister suitable for delivering a pharmaceutical aerosol formulation which comprises a container capable of withstanding the vapour pressure of the propellant used, which container is closed with a metering valve and contains a pharmaceutical aerosol formulation as claimed in any one of claims 1 to 18.

20. A canister as claimed in claim 19 wherein the container is a metal can.

21. A canister as claimed in claim 20 wherein the metal can is aluminium.

22. A canister as claimed in claim 20 or claim 21 wherein the metal can is plastics-coated, lacquer-coated or anodised.

23. A canister as claimed in claim 22 wherein the metal can is plastics-coated.

24. A metered dose inhaler which comprises a canister as claimed in any of claims 19 to 23 fitted into a suitable channelling device.

25. A pharmaceutical aerosol formulation consisting essentially of particulate medicament and 1,1,1,2-

tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane, or a mixture thereof as propellant, which formulation is substantially free of surfactant and with the proviso that said medicament is other than salmeterol, salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof, for use in the treatment of respiratory disorders.

26. A pharmaceutical aerosol formulation consisting of particulate medicament and 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof as propellant and with the proviso that said medicament is other than salmeterol, salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof, for use in the treatment of respiratory disorders.

27. A formulation as claimed in claim 25 or claim 26 wherein the propellant is 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane.

28. A formulation as claimed in claim 25 or claim 26 wherein the propellant is 1,1,1,2-tetrafluoroethane.

29. The use of a pharmaceutical aerosol formulation consisting essentially of particulate medicament and 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof as propellant which formulation is substantially free of surfactant and with the proviso that said medicament is other than salmeterol, salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of respiratory disorders.

30. The use of a pharmaceutical aerosol formulation consisting of particulate medicament and 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof as propellant and with the proviso that said medicament is other than salmeterol, salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of respiratory disorders.

31. The use as claimed in claim 29 or claim 30 wherein the propellant is 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane.

32. The use as claimed in claim 29 or claim 30 wherein the propellant is 1,1,1,2-tetrafluoroethane.

33. A process for preparing a pharmaceutical aerosol formulation as claimed in any of claims 1 to 18

5 which comprises dispersing the medicament in the propellant.

**Claims for the following Contracting States : ES, GR**

1. A pharmaceutical aerosol formulation consisting of particulate medicament and 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof as propellant, which formulation is substantially free of surfactant and with the proviso that said medicament is other than salmeterol, salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof and with the proviso that when said formulation consists of betamethasone, ergotamine tartrate or sodium cromoglycate and 1,1,1,2-tetrafluoroethane the weight to weight ratio of medicament to propellant is other than 69:7900 (0.866%).
2. A pharmaceutical aerosol formulation consisting of particulate medicament and 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof as propellant, with the proviso that said medicament is other than salmeterol, salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof and with the proviso that when said formulation is betamethasone, ergotamine tartrate or sodium cromoglycate and 1,1,1,2-tetrafluoroethane the weight to weight ratio of medicament to propellant is other than 69:7900 (0.866%).
3. A formulation as claimed in claim 1 or claim 2 wherein the propellant is 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane.
4. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 3 wherein the propellant is 1,1,1,2-tetrafluoroethane.
5. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 4 wherein said medicament is an anti-allergic, a bronchodilator or an anti-inflammatory steroid.
6. A formulation as claimed in claim 5 wherein said medicament is a bronchodilator.
7. A formulation as claimed in claim 6 wherein said medicament is ephedrine, adrenaline, fenoterol, formoterol, isoprenaline, metaproterenol, phenylephrine, phenylpropanolamine, pirbuterol, reproterol, rimiterol, terbutaline, isoetharine, tulobuterol, orciprenaline or (-)-4-amino-3,5-dichloro- $\alpha$ -[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzenemethanol or a physiologically acceptable salt thereof.
8. A formulation as claimed in claim 7 wherein said medicament is pirbuterol.

9. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 5 wherein said medicament is cromoglycate, terbutaline, reprotole or (-)-4-amino-3,5-dichloro- $\alpha$ -[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzenemethanol or a physiologically acceptable salt thereof. 5

10. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 9 which contains two or more particulate medicaments. 10

11. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 10 which comprises a particulate bronchodilatory medicament and a particulate anti-inflammatory medicament. 15

12. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 11 which comprises a particulate bronchodilatory medicament and a particulate anti-allergic medicament. 20

13. A formulation as claimed in claim 12 which comprises isoprenaline and cromoglycate or a physiologically acceptable salt thereof. 25

14. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 13 which contains 0.005 to 5% w/w of medicament relative to the total weight of the formulation. 25

15. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 13 which contains 0.01 to 1% w/w of medicament relative to the total weight of the formulation. 30

16. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 15 which has a respirable fraction of 20% or more by weight of the medicament. 35

17. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 16 wherein said particulate medicament is surface-modified. 40

18. A formulation as claimed in claim 17 wherein said surface-modified medicament is prepared by admixture of particles of a medicament other than salmeterol, salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof, with a substantially non-polar, non-solvent liquid, followed by removal of the liquid. 50

19. A canister suitable for delivering a pharmaceutical aerosol formulation which comprises a container capable of withstanding the vapour pressure of the propellant used, which container is closed with a metering valve and contains a pharmaceutical aerosol formulation as claimed in any one of claims 1 to 18. 55

20. A canister as claimed in claim 19 wherein the container is a metal can.

21. A canister as claimed in claim 20 wherein the metal can is aluminum.

22. A canister as claimed in claim 20 or claim 21 wherein the metal can is plastics-coated, lacquer-coated or anodised.

23. A canister as claimed in claim 22 wherein the metal can is plastics-coated.

24. A metered dose inhaler which comprises a canister as claimed in any of claims 19 to 23 fitted into a suitable channelling device.

25. The use of a pharmaceutical aerosol formulation consisting essentially of particulate medicament and 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof as propellant, which formulation is substantially free of surfactant and with the proviso that said medicament is other than salmeterol, salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of respiratory disorders.

26. The use of a pharmaceutical aerosol formulation consisting of particulate medicament and 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof as propellant and with the proviso that said medicament is other than salmeterol, salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of respiratory disorders.

27. The use as claimed in claim 25 or claim 26 wherein the propellant is 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane.

28. The use as claimed in claim 25 or claim 26 wherein the propellant is 1,1,1,2-tetrafluoroethane.

29. A process for preparing a pharmaceutical aerosol formulation consisting essentially of particulate medicament and 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof as propellant, which formulation is substantially free of surfactant and with the proviso that said medicament is other than salmeterol, salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof and with the proviso that when said formulation consists of betamethasone, ergotamine tar-

trate or sodium cromoglycate and 1,1,1,2-tetrafluoroethane the weight to weight ratio of medicament to propellant is other than 69:7900 (0.866%), the process comprising dispersing the medicament in the propellant.

5

30. A process for preparing a pharmaceutical aerosol formulation consisting of particulate medicament and 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof as propellant, with the proviso that said medicament is other than salmeterol, salbutamol, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate or a physiologically acceptable salt or solvate thereof and with the proviso that when said formulation is betamethasone, ergotamine tartrate or sodium cromoglycate and 1,1,1,2-tetrafluoroethane the weight to weight ratio of medicament to propellant is other than 69:7900 (0.866%), the proviso comprising dispersing the medicament in the propellant.

10

31. A process as claimed in claim 29 or claim 30 wherein the propellant is 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane.

25

32. A process as claimed in claim 29 or claim 30 wherein the propellant is 1,1,1,2-tetrafluoroethane.

33. A process as claimed in any one of claims 29 to 32 wherein said medicament is an anti-allergic, a bronchodilator or an anti-inflammatory steroid.

30

34. A process as claimed in any one of claims 29 to 33 wherein the formulation contains 0.01 to 1% w/w of medicament relative to the total weight of the formulation.

35

2. Pharmazeutische Aerosol-Formulierung aus teilchenförmigem Wirkstoff und 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3-Heptafluoro-n-propan oder einer Mischung davon als Treibmittel, mit der Maßgabe, daß der Wirkstoff verschieden ist von Salmeterol, Salbutamol, Fluticasonepropionat, Beclomethasondipropionat oder einem physiologisch akzeptablen Salz oder Solvat davon, und mit der Maßgabe, daß wenn die Formulierung aus Betamethason, Ergotamintartrat oder Natriumcromoglycat und 1,1,1,2-Tetrafluorethan besteht, das Verhältnis des Wirkstoffgewichts zum Treibmittelgewicht verschieden von 69:7900 (0,866 %) ist.

15

3. Formulierung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin das Treibmittel 1,1,1,2-Tetrafluorethan oder 1,1,1,2,3,3-Heptafluoro-n-propan ist.

20

4. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, in der das Treibmittel 1,1,1,2-Tetrafluorethan ist.

5. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Wirkstoff ein Antiallergikum, ein Bronchodilator oder ein entzündungshemmendes Steroid ist.

25

6. Formulierung gemäß Anspruch 5, wobei der Wirkstoff ein Bronchodilator ist.

30

7. Formulierung gemäß Anspruch 6, wobei der Wirkstoff Ephedrin, Adrenalin, Fenoterol, Formoterol, Isoprenalin, Metaproterenol, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pirbuterol, Reoproterol, Rimelerol, Terbutalini, Isoetharin, Tulobuterol, Orciprenalin oder (-)-4-Amino-3,5-dichloro- $\alpha$ -[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol oder ein physiologisch akzeptables Salz davon ist.

35

8. Formulierung gemäß Anspruch 7, wobei der Wirkstoff Pirbuterol ist.

40

9. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei der Wirkstoff Cromoglycat, Terbutalini, Reoproterol oder (-)-4-Amino-3,5-dichloro- $\alpha$ -[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol oder ein physiologisch akzeptables Salz davon ist.

45

10. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, die zwei oder mehrere teilchenförmige Wirkstoffe enthält.

50

11. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, umfassend einen teilchenförmigen bronchodilatorischen Wirkstoff und einen teilchenförmigen entzündungshemmenden Wirkstoff.

55

12. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis

11, umfassend einen teilchenförmigen bronchodilatatorischen Wirkstoff und einen teilchenförmigen anti-allergischen Wirkstoff.

13. Formulierung gemäß Anspruch 12, umfassend Isoprenalin und Cromoglycat oder ein physiologisch akzeptables Salz davon. 5

14. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, enthaltend 0,005 bis 5 % G/G Wirkstoff bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung. 10

15. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, enthaltend 0,01 bis 1 % G/G Wirkstoff bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung. 15

16. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15, die einen einatembaren Anteil von 20 Gew.-% oder mehr, bezogen auf den Wirkstoff hat. 20

17. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, wobei der teilchenförmige Wirkstoff oberflächenmodifiziert ist. 25

18. Formulierung gemäß Anspruch 17, wobei der oberflächenmodifizierte Wirkstoff durch Mischung von Partikeln eines Wirkstoffs, der von Salmeterol, Salbutamol, Fluticasonpropionat, Beclomethasondipropionat oder einem physiologisch akzeptablen Salz oder Solvat davon verschieden ist, mit einem im wesentlichen nicht-polaren flüssigen Nicht-Lösungsmittel und anschließende Entfernung der Flüssigkeit hergestellt wird. 30

19. Kanister, der zur Angabe einer pharmazeutischen Aerosol-Formulierung geeignet ist, umfassend einen Behälter, der dem Dampfdruck des verwendeten Treibmittels widerstehen kann und mit einem Meßventil verschlossen ist und eine pharmazeutische Aerosol-Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18 enthält. 35

20. Kanister gemäß Anspruch 19, wobei der Behälter eine Metalldose ist. 40

21. Kanister gemäß Anspruch 20, wobei die Metalldose aus Aluminium ist. 45

22. Kanister gemäß Anspruch 20 oder Anspruch 21, wobei die Metalldose kunststoffbeschichtet, lackbeschichtet oder anodisiert ist. 50

23. Kanister gemäß Anspruch 22, wobei die Metalldose kunststoffbeschichtet ist. 55

24. Inhalator für abgemessene Dosierungen, umfassend einen Kanister gemäß einem der Ansprüche 19 bis 23, der in eine geeignete Kanalvorrichtung eingepaßt ist.

25. Pharmazeutische Aerosol-Formulierung aus im wesentlichen teilchenförmigem Wirkstoff und 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3-Heptafluoro-n-propan oder einer Mischung davon als Treibmittel, die im wesentlichen frei von Tensid ist, mit der Maßgabe, daß der Wirkstoff verschieden ist von Salmeterol, Salbutamol, Fluticasonpropionat, Beclomethasondipropionat oder einem physiologisch akzeptablen Salz oder Solvat davon, zur Verwendung in der Behandlung von Atemwegserkrankungen.

26. Pharmazeutische Aerosol-Formulierung aus teilchenförmigem Wirkstoff und 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3-Heptafluoro-n-propan oder einer Mischung davon als Treibmittel mit der Maßgabe, daß der Wirkstoff verschieden ist von Salmeterol, Salbutamol, Fluticasonpropionat, Beclomethasondipropionat oder einem physiologisch akzeptablen Salz oder Solvat davon, zur Verwendung in der Behandlung von Atemwegserkrankungen.

27. Formulierung gemäß Anspruch 25 oder Anspruch 26, wobei das Treibmittel 1,1,1,2,3,3-Heptafluoro-n-propan ist.

28. Formulierung gemäß Anspruch 25 oder Anspruch 26, wobei das Treibmittel 1,1,1,2-Tetrafluorethan ist.

29. Verwendung einer pharmazeutischen Aerosol-Formulierung aus im wesentlichen teilchenförmigem Wirkstoff und 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3-Heptafluoro-n-propan oder einer Mischung davon als Treibmittel, die im wesentlichen tensidfrei ist, mit der Maßgabe daß der Wirkstoff verschieden ist von Salmeterol, Salbutamol, Fluticasonpropionat, Beclomethasondipropionat oder einem physiologisch akzeptablen Salz oder Solvat davon, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von respiratorischen Krankheiten.

30. Verwendung einer pharmazeutischen Aerosol-Formulierung aus teilchenförmigem Wirkstoff und 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3-Heptafluoro-n-propan oder einer Mischung davon als Treibmittel, die im wesentlichen tensidfrei ist, mit der Maßgabe daß der Wirkstoff verschieden ist von Salmeterol, Salbutamol, Fluticasonpropionat, Beclomethasondipropionat oder einem physiologisch akzeptablen Salz oder Solvat davon, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von respiratorischen Krankheiten.

31. Verwendung gemäß Anspruch 29 oder Anspruch

30, wobei das Treibmittel 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoro-n-propan ist.

32. Verwendung gemäß Anspruch 29 oder Anspruch 30, wobei das Treibmittel 1,1,1,2-Tetrafluorethan ist. 5

33. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Aerosol-Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, umfassend die Dispergierung des Wirkstoffs im Treibmittel.

**Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : ES, GR**

1. Pharmazeutische Aerosol-Formulierung, bestehend im wesentlichen aus teilchenförmigem Wirkstoff und 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoro-n-propan oder einer Mischung davon als Treibmittel, die im wesentlichen frei von Tensid ist, mit der Maßgabe, daß der Wirkstoff verschieden ist von Salmeterol, Salbutamol, Fluticasonepropionat, Beclomethasonepropionate oder einem physiologisch akzeptablen Salz oder Solvat davon, und mit der Maßgabe, daß wenn die Formulierung aus Betamethason, Ergotamintartrat oder Natrium-cromoglycat und 1,1,1,2-Tetrafluorethan besteht, das Verhältnis des Wirkstoffgewichts zum Treibmittelgewicht verschieden von 69:7900 (0,866 %) ist. 15

2. Pharmazeutische Aerosol-Formulierung aus teilchenförmigem Wirkstoff und 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoro-n-propan oder einer Mischung davon als Treibmittel, mit der Maßgabe, daß der Wirkstoff verschieden ist von Salmeterol, Salbutamol, Fluticasonepropionate, Beclomethasonepropionate oder einem physiologisch akzeptablen Salz oder Solvat davon, und mit der Maßgabe, daß wenn die Formulierung aus Betamethason, Ergotamintartrat oder Natrium-cromoglycat und 1,1,1,2-Tetrafluorethan besteht, das Verhältnis des Wirkstoffgewichts zum Treibmittelgewicht verschieden von 69:7900 (0,866 %) ist. 20

3. Formulierung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin das Treibmittel 1,1,1,2-Tetrafluorethan oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoro-n-propan ist. 25

4. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, in der das Treibmittel 1,1,1,2-Tetrafluorethan ist. 30

5. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Wirkstoff ein Antiallergikum, ein Bronchodilator oder ein entzündungshemmendes Steroid ist. 35

6. Formulierung gemäß Anspruch 5, wobei der Wirkstoff ein Bronchodilator ist. 40

7. Formulierung gemäß Anspruch 6, wobei der Wirkstoff Ephedrin, Adrenalin, Fenoterol, Formoterol, Isoprenalin, Metaproterenol, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pirbuterol, Reoproterol, Rimeterol, Terbutalin, Isoetharin, Tulobuterol, Orciprenalin oder (-)-4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methylbenzolmethanol oder ein physiologisch akzeptables Salz davon ist. 45

8. Formulierung gemäß Anspruch 7, wobei der Wirkstoff Pirbuterol ist. 50

9. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei der Wirkstoff Cromoglycat, Terbutalin, Reoproterol oder (-)-4-Amino-3,5-dichloro- $\alpha$ -[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methylbenzolmethanol oder ein physiologisch akzeptables Salz davon ist. 55

10. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, die zwei oder mehrere teilchenförmige Wirkstoffe enthält. 60

11. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, umfassend einen teilchenförmigen bronchodilatorischen Wirkstoff und einen teilchenförmigen entzündungshemmenden Wirkstoff. 65

12. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, umfassend einen teilchenförmigen bronchodilatorischen Wirkstoff und einen teilchenförmigen anti-allergischen Wirkstoff. 70

13. Formulierung gemäß Anspruch 12, umfassend Isoprenalin und Cromoglycat oder ein physiologisch akzeptables Salz davon. 75

14. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, enthaltend 0,005 bis 5 % G/G Wirkstoff bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung. 80

15. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, enthaltend 0,01 bis 1 % G/G Wirkstoff bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung. 85

16. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15, die einen einatembaren Anteil von 20 Gew.-% oder mehr, bezogen auf den Wirkstoff hat. 90

17. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, wobei der teilchenförmige Wirkstoff oberflächenmodifiziert ist. 95

18. Formulierung gemäß Anspruch 17, wobei der oberflächenmodifizierte Wirkstoff durch Mischung von Partikeln eines Wirkstoffs, der von Salmeterol, Salbutamol, Fluticasonepropionate, Beclomethasonepropionate oder einem physiologisch akzeptablen

Salz oder Solvat davon verschieden ist, mit einem im wesentlichen nicht-polaren flüssigen Nicht-Lösungsmittel und anschließende Entfernung der Flüssigkeit hergestellt wird.

19. Kanister, der zur Abgabe einer pharmazeutischen Aerosol-Formulierung geeignet ist, umfassend einen Behälter, der dem Dampfdruck des verwendeten Treibmittels widerstehen kann und mit einem Meßventil verschlossen ist und eine pharmazeutische Aerosol-Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18 enthält. 10

20. Kanister gemäß Anspruch 19, wobei der Behälter eine Metalldose ist. 15

21. Kanister gemäß Anspruch 20, wobei die Metalldose aus Aluminium ist.

22. Kanister gemäß Anspruch 20 oder Anspruch 21, wobei die Metalldose kunststoffbeschichtet, lackbeschichtet oder anodisiert ist. 20

23. Kanister gemäß Anspruch 22, wobei die Metalldose kunststoffbeschichtet ist. 25

24. Inhalator für abgemessene Dosierungen, umfassend einen Kanister gemäß einem der Ansprüche 19 bis 23, der in eine geeignete Kanalvorrichtung eingepaßt ist. 30

25. Verwendung einer pharmazeutischen Aerosol-Formulierung aus im wesentlichen teilchenförmigem Wirkstoff und 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoro-n-propan oder einer Mischung davon als Treibmittel, die im wesentlichen tensidfrei ist, mit der Maßgabe daß der Wirkstoff verschieden ist von Salmeterol, Salbutamol, Fluticasonepropionat, Beclomethasondipropionat oder einem physiologisch akzeptablen Salz oder Solvat davon, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von respiratorischen Krankheiten. 35

26. Verwendung einer pharmazeutischen Aerosol-Formulierung aus teilchenförmigem Medikament und 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoro-n-propan oder einer Mischung davon als Treibmittel, mit der Maßgabe daß der Wirkstoff verschieden ist von Salmeterol, Salbutamol, Fluticasonepropionat, Beclomethasondipropionat oder einem physiologisch akzeptablen Salz oder Solvat davon, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von respiratorischen Krankheiten. 40

27. Verwendung gemäß Anspruch 25 oder Anspruch 26, wobei das Treibmittel 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoro-n-propan ist. 50

28. Verwendung gemäß Anspruch 25 oder Anspruch 26, wobei das Treibmittel 1,1,1,2-Tetrafluorethan ist.

5 29. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Aerosol-Formulierung aus im wesentlichen teilchenförmigem Wirkstoff und 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoro-n-propan oder einer Mischung davon als Treibmittel, die im wesentlichen tensidfrei ist, mit der Maßgabe, daß der Wirkstoff verschieden ist von Salmeterol, Salbutamol, Fluticasonepropionat, Beclomethasondipropionat oder einem physiologisch akzeptablen Salz oder Solvat davon, und mit der Maßgabe, daß wenn die Formulierung aus Betamethason, Ergotamintartrat oder Natriumcromoglycat und 1,1,1,2-Tetrafluorethan besteht, das Verhältnis des Wirkstoffgewichts zum Treibmittelgewicht verschieden von 69:7900 (0,866 %) ist, wobei das Verfahren die Dispergierung des Wirkstoffs im Treibmittel umfaßt.

30. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Aerosol-Formulierung aus teilchenförmigem Wirkstoff und 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoro-n-propan oder einer Mischung davon als Treibmittel, mit der Maßgabe, daß der Wirkstoff verschieden ist von Salmeterol, Salbutamol, Fluticasonepropionat, Beclomethasondipropionat oder einem physiologisch akzeptablen Salz oder Solvat davon, und mit der Maßgabe, daß wenn die Formulierung aus Betamethason, Ergotamintartrat oder Natriumcromoglycat und 1,1,1,2-Tetrafluorethan besteht, das Verhältnis des Wirkstoffgewichts zum Treibmittelgewicht verschieden von 69:7900 (0,866 %) ist, wobei das Verfahren die Dispergierung des Wirkstoffs im Treibmittel umfaßt.

31. Verfahren gemäß Anspruch 29 oder Anspruch 30, wobei das Treibmittel 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoro-n-propan ist.

32. Verfahren gemäß Anspruch 29 oder Anspruch 30, wobei das Treibmittel 1,1,1,2,3,3,3-Tetrafluorethan ist.

33. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 29 bis 32, wobei der Wirkstoff ein Antiallergikum, ein Bronchodilator oder ein entzündungshemmendes Steroid ist.

34. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 29 bis 33, wobei die Formulierung 0,01 bis 1 Gew.-% Wirkstoff bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung enthält.

## Revendications

**Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, LI, DE, DK, FR, GB, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE**

1. Composition d'aérosol pharmaceutique essentiellement constituée d'un médicament particulaire et de 1,1,1,2-tétrafluoréthane, de 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane ou d'un mélange de ceux-ci comme propulseurs, laquelle composition est sensiblement dépourvue de surfactif ou tensioactif et avec la condition que ledit médicament diffère du salmétérol, du salbutanol, du propionate de fluticasone, du dipropionate de bêclométhasone ou d'un sel ou d'un solvate physiologiquement acceptable de ceux-ci et avec la condition que lorsque ladite composition est constituée de bêtaméthasone, de tartrate d'ergotamine ou de cromoglycate de sodium et de 1,1,1,2-tétrafluoréthane, le rapport poids pour poids du médicament au propulseur diffère de 69:7900 (0,866%).
2. Composition d'aérosol pharmaceutique constituée d'un médicament particulaire et de 1,1,1,2-tétrafluoréthane, de 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane ou d'un mélange de ceux-ci comme propulseurs, avec la condition que ledit médicament diffère du salmétérol, du salbutamol, du propionate de fluticasone, du dipropionate de bêclométhasone ou d'un sel ou solvate physiologiquement acceptable de ceux-ci et avec la condition que lorsque ladite composition est constituée de bêtaméthasone, de tartrate d'ergotamine ou de cromoglycate de sodium et de 1,1,1,2-tétrafluoréthane, le rapport poids pour poids du médicament au propulseur diffère de 69:7900 (0,866%).
3. Composition suivant la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisée en ce que le propulseur est 1,1,1,2-tétrafluoréthane ou le 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane.
4. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le propulseur est le 1,1,1,2-tétrafluoréthane.
5. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le médicament est un antiallergique, un bronchodilatateur ou un stéroïde anti-inflammatoire.
6. Composition suivant la revendication 5, caractérisée en ce que ledit médicament est un bronchodilatateur.
7. Composition suivant la revendication 6, caractérisée en ce que ledit médicament est l'un des composés

qui suivent : éphédrine, adrénaline, fénوتérol, formotérol, isoprénaline, métaproterénol, phényléphrine, phénylpropanolamine, pirbutérol, réprotérol, rimiterol, terbutaline, isoétharine, tulobutérol, orcéprénaline ou le (-)-4-amino-3,5-dichloro- $\alpha$ -[[6-[2-(2-pyridinyl)éthoxy]hexyl]amino]méthyl]benzène-méthanol, ou un sel physiologiquement acceptable d'un tel composé.

10. Composition suivant la revendication 7, caractérisée en ce que ledit médicament est le pirbutérol.
15. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que ledit médicament est l'un des composés qui suivent : cromoglycate, terbutaline, réprotérol ou le(-)-4-amino-3,5-dichloro- $\alpha$ -[[6-[2-(2-pyridinyl)éthoxy]hexyl]amino]méthyl]benzèneméthanol, ou un sel physiologiquement acceptable d'un tel composé.
20. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle contient deux ou plus de deux médicaments particulaires.
25. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle comprend un médicament bronchodilatateur particulaire et un médicament anti-inflammatoire particulaire.
30. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle comprend un médicament bronchodilatateur particulaire et un médicament antiallergique particulaire.
35. Composition suivant la revendication 12, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'isoprénaline et du cromoglycate ou un sel physiologiquement acceptable de ceux-ci.
40. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,005 à 5% p/p de médicament par rapport au poids total de la composition.
45. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,01 à 1% p/p de médicament par rapport au poids total de la composition.
50. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce qu'elle possède une fraction respirable de 20% ou de plus de 20% en poids du médicament.
55. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisée en ce que ledit médicament particulaire est modifié en surface.

18. Composition suivant la revendication 17, caractérisée en ce que ledit médicament modifié en surface est préparé par le mélange de particules d'un médicament autre que le salmétérol, le salbutamol, le propionate de fluticasone, le dipropionate de béclo-méthasone ou un sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci et d'un liquide non solvant, sensiblement apolaire, suivi de l'élimination du liquide.

19. Boîte convenant à débiter une composition d'aérosol pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un récipient capable de résister à la pression de vapeur du propulseur utilisé, lequel récipient est fermé par une valve doseuse et contient une composition d'aérosol pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 18.

20. Boîte suivant la revendication 19, caractérisée en ce que le récipient est une boîte de métal.

21. Boîte suivant la revendication 20, caractérisée en ce que la boîte de métal est en aluminium.

22. Boîte suivant la revendication 20 ou la revendication 21, caractérisée en ce que la boîte de métal est revêtue de matière plastique, revêtue d'une laque ou anodisée.

23. Boîte suivant la revendication 22, caractérisée en ce que la boîte de métal est revêtue de matière plastique.

24. Inhalateur à dose mesurée, caractérisé en ce qu'il comprend une boîte suivant l'une quelconque des revendications 19 à 23, introduite dans un dispositif de canalisation approprié.

25. Composition d'aérosol pharmaceutique essentiellement constituée d'un médicament particulaire et de 1,1,1,2-tétrafluoréthane, de 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane ou d'un mélange de ceux-ci comme propulseurs, laquelle composition est sensiblement dépourvue de tensioactif ou de surfactif et avec la condition que ledit médicament diffère du salmétérol, du salbutamol, du propionate de fluticasone, du dipropionate de béclo-méthasone ou d'un sel ou solvate physiologiquement acceptable de ceux-ci, à utiliser pour le traitement de troubles respiratoires.

26. Composition d'aérosol pharmaceutique constituée d'un médicament particulaire et de 1,1,1,2-tétrafluoréthane, de 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane ou d'un mélange de ceux-ci comme propulseurs, avec la condition que ledit médicament diffère du salmétérol, du salbutamol, du propionate de fluticasone, du dipropionate de béclo-méthasone ou d'un sel ou solvate physiologiquement acceptable de ceux-ci, à utiliser pour le traitement de troubles respiratoires.

ou d'un sel ou solvate physiologiquement acceptable de ceux-ci, à utiliser pour le traitement de troubles respiratoires.

5 27. Composition suivant la revendication 25 ou la revendication 26, caractérisée en ce que le propulseur est le 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane.

10 28. Composition suivant la revendication 25 ou la revendication 26, caractérisée en ce que le propulseur est le 1,1,1,2-tétrafluoréthane.

15 29. Utilisation d'une composition d'aérosol pharmaceutique essentiellement constituée d'un médicament particulaire et de 1,1,1,2-tétrafluoréthane, de 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane ou d'un mélange de ceux-ci comme propulseurs, laquelle composition est sensiblement dépourvue de tensioactif ou de surfactif et avec la condition que ledit médicament diffère du salmétérol, du salbutamol, du propionate de fluticasone, du dipropionate de béclo-méthasone ou d'un sel ou solvate physiologiquement acceptable de ceux-ci, en vue de la fabrication d'un médicament à utiliser pour le traitement de troubles respiratoires.

20 30. Utilisation d'une composition d'aérosol pharmaceutique constituée d'un médicament particulaire et de 1,1,1,2-tétrafluoréthane, de 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane ou d'un mélange de ceux-ci comme propulseurs, avec la condition que ledit médicament diffère du salmétérol, du salbutamol, du propionate de fluticasone, du dipropionate de béclo-méthasone ou d'un sel ou solvate physiologiquement acceptable de ceux-ci, en vue de la fabrication d'un médicament à utiliser pour le traitement de troubles respiratoires.

25 31. Utilisation suivant la revendication 29 ou la revendication 30, caractérisée en ce que le propulseur est le 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane.

30 32. Utilisation suivant la revendication 29 ou la revendication 30, caractérisée en ce que le propulseur est le 1,1,1,2-tétrafluoréthane.

35 33. Procédé de préparation d'une composition d'aérosol pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que l'on disperse le médicament dans le propulseur.

40 34. Revendications pour les Etats contractants suivants : ES, GR

45 35. 1. Composition d'aérosol pharmaceutique essentiellement constituée d'un médicament particulaire et de 1,1,1,2-tétrafluoréthane, de 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane ou d'un mélange de ceux-ci

comme propulseurs, laquelle composition est sensiblement dépourvue de surfactif ou tensioactif et avec la condition que ledit médicament diffère du salmétérol, du salbutanol, du propionate de fluticasone, du dipropionate de bêclométhasone ou d'un sel ou d'un solvate physiologiquement acceptable de ceux-ci et avec la condition que lorsque ladite composition est constituée de bêtaméthasone, de tartrate d'ergotamine ou de cromoglycate de sodium et de 1,1,1,2-tétrafluoréthane, le rapport poids pour poids du médicament au propulseur diffère de 69:7900 (0,866%).

2. Composition d'aérosol pharmaceutique constituée d'un médicament particulaire et de 1,1,1,2-tétrafluoréthane, de 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane ou d'un mélange de ceux-ci comme propulseurs, avec la condition que ledit médicament diffère du salmétérol, du salbutamol, du propionate de fluticasone, du dipropionate de bêclométhasone ou d'un sel ou solvate physiologiquement acceptable de ceux-ci et avec la condition que lorsque ladite composition est constituée de bêtaméthasone, de tartrate d'ergotamine ou de cromoglycate de sodium et de 1,1,1,2-tétrafluoréthane, le rapport poids pour poids du médicament au propulseur diffère de 69:7900 (0,866%).

3. Composition suivant la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisée en ce que le propulseur est 1,1,1,2-tétrafluoréthane ou le 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane.

4. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le propulseur est le 1,1,1,2-tétrafluoréthane.

5. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le médicament est un antiallergique, un bronchodilatateur ou un stéroïde anti-inflammatoire.

6. Composition suivant la revendication 5, caractérisée en ce que ledit médicament est un bronchodilatateur.

7. Composition suivant la revendication 6, caractérisé en ce que ledit médicament est l'un des composés qui suivent : éphédrine, adrénaline, fénوتérol, formotérol, isoprénaline, métaproterérol, phényléphédrine, phénylpropanolamine, pibutérol, réprotérol, rimiterol, terbutaline, isoétharine, tulobutérol, orciprénaline ou la (-)-4-amino-3,5-dichloro- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)éthoxy]hexyl]amino]méthyl]benzèneméthanol, ou un sel physiologiquement acceptable d'un tel composé.

8. Composition suivant la revendication 7, caractérisée en ce que ledit médicament est le pibutérol.

9. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que ledit médicament est l'un des composés qui suivent : cromoglycate, terbutaline, réprotérol ou le(-)-4-amino-3,5-dichloro- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)éthoxy]hexyl]amino]méthyl]benzèneméthanol, ou un sel physiologiquement acceptable d'un tel composé.

10. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle contient deux ou plus de deux médicaments particulaires.

11. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle comprend un médicament bronchodilatateur particulaire et un médicament anti-inflammatoire particulaire.

12. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle comprend un médicament bronchodilatateur particulaire et un médicament antiallergique particulaire.

13. Composition suivant la revendication 12, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'isoprénaline et du cromoglycate ou un sel physiologiquement acceptable de ceux-ci.

14. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,005 à 5% p/p de médicament par rapport au poids total de la composition.

15. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,01 à 1% p/p de médicament par rapport au poids total de la composition.

16. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce qu'elle possède une fraction respirable de 20% ou de plus de 20% en poids du médicament.

17. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisée en ce que ledit médicament particulaire est modifié en surface.

18. Composition suivant la revendication 17, caractérisée en ce que ledit médicament modifié en surface est préparé par le mélange de particules d'un médicament autre que le salmétérol, le salbutamol, le propionate de fluticasone, le dipropionate de bêclométhasone ou un sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci et d'un liquide non solvant, sensiblement apolaire, suivi de l'élimination du liquide.

19. Boîte convenant à débiter une composition d'aérosol pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un récipient capable de résister à la pression de vapeur du propulseur utilisé, lequel récipient est fermé par une valve doseuse et contient une composition d'aérosol pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 18.

20. Boîte suivant la revendication 19, caractérisée en ce que le récipient est une boîte de métal. 10

21. Boîte suivant la revendication 20, caractérisée en ce que la boîte de métal est en aluminium.

22. Boîte suivant la revendication 20 ou la revendication 21, caractérisée en ce que la boîte de métal est revêtue de matière plastique, revêtue d'une laque ou anodisée. 15

23. Boîte suivant la revendication 22, caractérisée en ce que la boîte de métal est revêtue de matière plastique. 20

24. Inhalateur à dose mesurée, caractérisé en ce qu'il comprend une boîte suivant l'une quelconque des revendications 19 à 23, introduite dans un dispositif de canalisation approprié. 25

25. Utilisation d'un composition d'aérosol pharmaceutique essentiellement constituée d'un médicament particulaire et de 1,1,1,2-tétrafluoréthane, de 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane ou d'un mélange de ceux-ci comme propulseurs, laquelle composition est sensiblement dépourvue de tensioactif ou de surfactif et avec la condition que ledit médicament diffère du salmétérol, du salbutamol, du propionate de fluticasone, du dipropionate de bêclométhasone ou d'un sel ou solvate physiologiquement acceptable de ceux-ci, en vue de la fabrication d'un médicament à utiliser pour le traitement de troubles respiratoires. 30

26. Utilisation d'une composition d'aérosol pharmaceutique constituée d'un médicament particulaire et de 1,1,1,2-tétrafluoréthane, de 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane ou d'un mélange de ceux-ci comme propulseurs, avec la condition que ledit médicament diffère du salmétérol, du salbutamol, du propionate de fluticasone, du dipropionate de bêclométhasone ou d'un sel ou solvate physiologiquement acceptable de ceux-ci, en vue de la fabrication d'un médicament à utiliser pour le traitement de troubles respiratoire. 35

27. Utilisation suivant la revendication 25 ou la revendication 26, caractérisée en ce que le propulseur est le 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane. 40

28. Utilisation suivant la revendication 25 ou la revendication 26, caractérisée en ce que le propulseur est le 1,1,1,2-tétrafluoréthane.

5 29. Procédé de préparation d'une composition d'aérosol pharmaceutique essentiellement constituée d'un médicament particulaire et de 1,1,1,2-tétrafluoréthane, de 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane ou d'un mélange de ceux-ci comme propulseurs, laquelle composition est sensiblement dépourvue de surfactif ou tensioactif et avec la condition que ledit médicament diffère du salmétérol, du salbutanol, du propionate de fluticasone, du dipropionate de bêclométhasone ou d'un sel ou d'un solvate physiologiquement acceptable de ceux-ci et avec la condition que lorsque ladite composition est constituée de bêtaméthasone, de tartrate d'ergotamine ou de cromoglycate de sodium et de 1,1,1,2-tétrafluoréthane, le rapport poids pour poids du médicament au propulseur diffère de 69:7900 (0,866%), le procédé comprenant la dispersion du médicament dans le propulseur. 45

30. Procédé de préparation d'une composition d'aérosol pharmaceutique constituée d'un médicament particulaire et de 1,1,1,2-tétrafluoréthane, de 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane ou d'un mélange de ceux-ci comme propulseurs avec la condition que ledit médicament diffère du salmétérol, du salbutanol, du propionate de fluticasone, du dipropionate de bêclométhasone ou d'un sel ou d'un solvate physiologiquement acceptable de ceux-ci et avec la condition que lorsque ladite composition est constituée de bêtaméthasone, de tartrate d'ergotamine ou de cromoglycate de sodium et de 1,1,1,2-tétrafluoréthane, le rapport poids pour poids du médicament au propulseur diffère de 69:7900 (0,866%), le procédé comprenant la dispersion du médicament dans le propulseur. 50

31. Procédé suivant la revendication 29 ou la revendication 30, caractérisé en ce que le propulseur est le 1,1,1,2,3,3-heptafluoro-n-propane. 55

32. Procédé suivant la revendication 29 ou la revendication 30, caractérisé en ce que le propulseur est le 1,1,1,2-tétrafluoréthane.

33. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 29 à 32, caractérisé en ce que ledit médicament est un antiallergique, un bronchodilatateur ou un stéroïde anti-inflammatoire.

34. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 29 à 33, caractérisé en ce que la composition contient 0,01 à 1% p/p de médicament par rapport au poids total de la composition.